

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 10053527
PUBLICATION DATE : 24-02-98

APPLICATION DATE : 09-08-96
APPLICATION NUMBER : 08210349

APPLICANT : TANABE SEIYAKU CO LTD;

INVENTOR : HARADA MITSUKUNI;

INT.CL. : A61K 31/52 A61K 31/52 A61K 9/70 A61K 47/10 A61K 47/46

TITLE : PERCUTANEOUS ABSORBENT PREPARATION CONTAINING CAFFEINE

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new percutaneous absorbent containing caffeine in high content by containing caffeine or its salt as an active ingredient and formulating a specific solvent and an absorption promoter in a base.

SOLUTION: This absorbent is prepared by using caffeine or its pharmacologically permissible salt as an active ingredient and formulating an absorption promoter in a mixed solvent of alcohols and water containing the active ingredient. As the alcohols, monovalent alcohols such as methanol and ethanol and polyvalent alcohols such as ethylene glycol and glycerol are preferable. As the absorption promoter, refined oils (preferably 1-menthol, basil oil, eucalyptus oil, and rosemary oil are preferable. The content of caffeine in the percutaneous absorbent is 0.5-15wt.%. The whole weight of alcohols and water is 5-200 times as much as the weight of caffeine and the weight ratio of the alcohols to water is preferable to be 2:1 to 1:10. Further, the absorption promoter is contained in an amount of 0.1-10wt.% based on the whole weight of preparation. This preparation is usable as ointments, lotions, cataplasms and patches.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-53527

(43) 公開日 平成10年(1998) 2月24日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/52	AAJ		A 6 1 K 31/52	AAJ
	ADA			ADA
9/70	3 2 9		9/70	3 2 9
47/10			47/10	E
47/46			47/46	E
審査請求 未請求 請求項の数9 OL (全 7 頁)				

(21) 出願番号 特願平8-210349

(22) 出願日 平成8年(1996) 8月9日

(71) 出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72) 発明者 鈴木 健彦

大阪府豊能郡豊能町光風台5丁目9-20

(72) 発明者 菅谷 佳代

兵庫県伊丹市北本町1丁目110-1

(72) 発明者 原田 充訓

大阪府大阪市浪速区桜川2丁目8-25-609

(74) 代理人 弁理士 箕浦 繁夫

(54) 【発明の名称】 カフェイン含有経皮吸収製剤

(57) 【要約】

【課題】 カフェインを高含量に含み、かつカフェインの皮膚透過性を向上せしめたカフェイン含有経皮吸収製剤を提供する。

【解決手段】 有効成分としてカフェイン又はその薬理的に許容しうる塩を含有し、かつ、基剤中にアルコール類、水および吸収促進剤を含有して成る経皮吸収製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効成分としてカフェイン又はその薬理的に許容しうる塩を含有し、かつ、基剤中にアルコール類、水及び吸収促進剤を含有して成る経皮吸収製剤。

【請求項2】 アルコール類が、1価アルコールおよび多価アルコールからなる群より選ばれる1種又は2種以上である請求項1記載の経皮吸収製剤。

【請求項3】 1価アルコールがメタノール、エタノール及びプロパノールよりなる群より選ばれる1種又は2種以上であり、多価アルコールがエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ポリエチレングリコール及びグリセリンからなる群より選ばれる1種又は2種以上である請求項2記載の経皮吸収製剤。

【請求項4】 吸収促進剤が精油である請求項1記載の経皮吸収製剤。

【請求項5】 精油が1-メントール、バジル油、ユーカリ油、ローズマリー油およびジュニパーベリー油からなる群より選ばれる1種又は2種以上である請求項4記載の経皮吸収製剤。

【請求項6】 カフェイン含量が、製剤重量中の0.5～15重量%である請求項1記載の経皮吸収製剤。

【請求項7】 アルコール類と水との総重量が、カフェイン重量の5～200倍である請求項1記載の経皮吸収製剤。

【請求項8】 アルコール類と水との重量比が2:1～1:10である請求項1記載の経皮吸収製剤。

【請求項9】 吸収促進剤が、製剤重量中の0.1～10重量%である請求項1記載の経皮吸収製剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の属する技術分野】本発明は、カフェインを含有する新規経皮吸収製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】カフェインが脳の覚醒作用により眠気防止効果を有することは広く知られており、従来より、カフェインをキャンディーやガム等に添加し、眠気防止効果を持たせることは一般に行われてきた（特開平3-251533）。また、カフェイン含有経皮吸収製剤としては、薬物をカフェイン（キサンチン誘導体）及びシクロデキストリンを含むアクリル系膏体に配合し、該薬物の安定性を向上させた製剤（特開昭59-181212）が知られているが、眠気防止を目的としたカフェイン含有経皮吸収製剤は知られていない。その原因として、カフェインは水にも有機溶媒に対しても溶解度が低く、高含量の経皮吸収製剤を得るのは困難であり、その結果、有効量を得るためには皮膚への貼付面積を広くした、非常に違和感の大きな製剤しか得られないこと、また、通常の外用剤形態では眠気防止効果を期待するに足る量を経皮吸収させることは困難であることがあげられる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、カフェインを高含量に含み、かつカフェインの皮膚透過性を向上せしめたカフェイン含有経皮吸収製剤を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、アルコール類および水の混液を溶媒として用いると、カフェインの溶解度が著しく改善され、カフェインを高含量に含む経皮吸収製剤が得られること、また、本製剤中に吸収促進剤を配合することにより、皮膚透過性が著しく改善され、眠気防止等に充分な量のカフェインが経皮吸収されることを見出した。

【0005】即ち、本発明は、有効成分としてカフェイン又はその薬理的に許容しうる塩を含有し、かつ、基剤中にアルコール類、水および吸収促進剤を含有して成る経皮吸収製剤である。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明において、経皮吸収製剤としての形態は特に限定されず、例えば、軟膏剤、ローション剤、リニメント剤、パップ剤、パッチ剤、硬膏剤等の種々の形態とすることができる。

【0007】有効成分であるカフェインは、遊離のものであってもよく、またその薬理的に許容しうる塩であってもよく、そのような塩としては、例えば安息香酸ナトリウム塩があげられる。

【0008】製剤中のカフェイン含量（カフェインの薬理的に許容しうる塩の場合には、塩部分を含まない遊離のカフェインの含量を意味する）は、剤形や基剤成分などによっても若干変動するが、製剤全重量に対して通常0.5～15重量%とすればよく、1.0～15重量%とするのが好ましい。

【0009】本発明において、好ましいアルコール類としては、一価アルコールもしくは多価アルコールがあげられる。

【0010】一価アルコールの具体例としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ペンチルアルコール、ヘキシルアルコール、ヘプチルアルコール、オクチルアルコール、カプリルアルコール、ノニルアルコール、デシルアルコール、ウンデシルアルコール、ラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、エイコシルアルコールなどの炭素数1～20の一価アルコールがあげられ、この内、とりわけメタノール、エタノール、プロパノールなどの炭素数1～3の一価アルコールが好ましい。

【0011】多価アルコールの具体例としては、エチレ

ングリコール、アロピレングリコール、トリメチレングリコール、グリセリン α -モノクロロヒドリン、ブチレングリコール（1，2-ブチレングリコール、1，3-ブチレングリコール、2，3-ブチレングリコール、1，4-ブチレングリコール）、イソブチレングリコール、ペンタメチレングリコール、トリメチルエチレングリコール、ヘキサメチレングリコール、2，5-ヘキサジオール、2-メチル-2，4-ペンタジオール、2-ブチン-1，4-ジオールなどの炭素数2～8の二価アルコール、ポリエチレングリコール（分子量200～1500、好ましくは200～400）、グリセリンなどがあげられ、この内、とりわけブチレングリコール、アロピレングリコールが好ましい。

【0012】これらアルコール類は1種を単独で用いることができ、また2種以上を用いることもできる。

【0013】水は、通常、製剤の分野で用いられる程度の性状を有するものであれば、好適に使用することが出来、さらに、この水に必要な応じて、塩類、糖、高分子物質等やpHを調節するための酸、アルカリ物質を配合することも出来る。

【0014】製剤中のアルコール類と水との総重量は、カフェイン重量（カフェインの薬理的に許容しうる塩の場合には、塩部分を含まない遊離のカフェインの重量を意味する）の5～200倍とすればよく、5～70倍とするのが好ましい。

【0015】また、好ましいアルコール類と水との配合比は、2：1～1：10、更に好ましくは2：1～1：6である。

【0016】吸収促進剤としては、通常経皮吸収製剤に使用されるものであればよく、例えば、尿素、チオ尿素などの尿素類、2-ピロリドン、1-メチル-2-ピロリドン、5-メチル-2-ピロリドン、1，5-ジメチルピロリドンなどのピロリドン誘導体、ミリスチン酸メチル、ミリスチン酸ブチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、カプリン酸イソプロピルなどの脂肪酸エステル、1-メントール、ローズマリー油、カルダモン油、バジル油、ジュニパーベリー油、チョウジ油、ユーカリ油、ペチパー油、スベアミント油、ラベンダー油、ゼラニウム油、ペッパー油、ヒノキ油、イランイラン油、カンガ油、クミン油、シソ油、パチュリ油、ウイキョウ油、アニス油などの精油類、エイゾン（化学名：1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、米国ネルソン社製）及びその類縁体、シクロデキストリン、チオグリコール酸カルシウムなどがあげられる。これらの中でも特に精油類が好ましく、とりわけ1-メントールが好ましい。1-メントールには吸収促進作用以外に眠気防止効果もあり、カフェインとの相乗効果も期待できる。

【0017】これら吸収促進剤は単独で用いてもよく、また2種以上を併用してもよい。また、吸収促進剤は製

剤重量の0.1～10重量%含まれていればよく、0.5～5%とするのが好ましい。

【0018】本発明は、カフェイン又はその薬理的に許容しうる塩、アルコール類、水及び吸収促進剤から成る経皮吸収製剤であるが、好ましいアルコール類と吸収促進剤との組み合わせを非限定的に例示すると、エタノールと1-メントールとの組み合わせ、1，3-ブチレングリコールと1-メントールとの組み合わせ、1，3-ブチレングリコールと1-メントール及びジュニパーベリー油との組み合わせ、1，3-ブチレングリコールと1-メントール及びローズマリー油との組み合わせ等があげられる。

【0019】本発明の製剤において、基剤はこの技術分野において常用されるものであればよく、特に限定されず、剤形にあわせて選択すればよい。

【0020】例えば、本発明の経皮吸収製剤が軟膏剤である場合には、基剤としては油脂性基剤、乳剤性基剤を用いることができる。

【0021】油脂性基剤としては炭化水素、高級アルコール、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル、グリコール類、植物油、動物油などを使用することが出来る。具体的には、炭化水素としては例えば炭素数12～32の炭化水素があげられ、種々の炭化水素の混合物である流動パラフィン、分枝状パラフィン（商品名、アイソパー）、固形パラフィン、白色ワセリンなどがあげられるが、流動パラフィン、白色ワセリンなどが好ましい。

【0022】高級アルコールとしては例えば炭素数12～30の脂肪族一価アルコールがあげられ、具体的には例えばラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、エイコシルアルコール、セリルアルコール、メリシルアルコールなどがあげられる。これらの内、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコールなどが好ましく、またとりわけステアリルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコールが好ましい。また高級脂肪酸としては、例えば炭素数6～32の飽和または不飽和脂肪酸があげられ、具体的には例えばカプリン酸、エナンチン酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、ヘプタデシル酸、ステアリン酸、オレイン酸、ノナデカン酸、アラキニン酸、アラキニン酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、セロチン酸、ヘプタコサン酸、モンタン酸、メリシン酸、ラクセル酸、エライジン酸、ブラシジン酸などがあげられる。これらの内、ミリスチン酸、オレイン酸などが好ましい。

【0023】高級脂肪酸エステルとしては例えば（A）

炭素数10～32の脂肪酸と炭素数14～32の脂肪族一価アルコールとのエステル、(B)炭素数10～22の飽和ないし不飽和脂肪酸とグリセリンとのエステルまたはそれらの水素添加物があげられ、具体的には例えば(A)としてパルミチン酸ミリスチル、ステアリン酸ステアリル、ミリスチン酸ミリスチル、リグノセリン酸セリル、セロチン酸ラクセルル、ラクセル酸ラクセルルなどの脂肪酸エステル、ラノリン、蜜蝋、鯨蝋、セラック蝋などの動物由来の天然蝋、カルナウバ蝋、カンデリラ蝋の如き植物由来の天然蝋があげられる。

【0024】また(B)としてグリセリルモノラウリレート、グリセリルモノミリスチレート、グリセリルモノオレート、グリセリルモノステアレート、グリセリルジラウリレート、グリセリルジミリスチレート、グリセリルジステアレート、グリセリルトリラウリレート、グリセリルトリミリスチレート、グリセリルトリステアレートなどがあげられる。これらの内、グリセリルモノオレート、グリセリルモノステアレート、グリセリルジステアレート、グリセリルトリステアレートなどが好ましく、とりわけグリセリルモノオレート、グリセリルモノステアレート、グリセリルトリステアレートが好ましい。

【0025】また、グリコール類としては、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1,3-ブチレングリコールなどの他、例えば低重合度のポリエチレングリコール(マクロゴール400など)と高重合度のポリエチレングリコール(マクロゴール4000など)を適当な比率で混合したものも好適に使用することが出来る。

【0026】植物油としては、ヒマシ油、オリーブ油、ゴマ油、ヘントウ油、サフラワー油、綿実油、テレピン油、またはこれらに水素添加した植物油脂類があげられる。これらの内、ヒマシ油、オリーブ油、テレピン油などが好ましい。また動物油としてはミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン、ラノリンおよびその誘導体があげられる。上記の基剤は単独で使用してもよく、2種以上を適宜混合して用いることもできる。

【0027】更に、乳剤性基剤としては、O/W型基剤、W/O型基剤、懸濁性基剤があげられる。O/W型基剤としては、界面活性剤の存在もしくは非存在下にラノリン、プロピレングリコール、ステアリルアルコール、ワセリン、シリコン油、流動パラフィン、グリセリルモノステアレートなどの成分を水相中に乳化・分散せしめた、いわゆるクリームと称されるものがあげられ、またW/O型基剤としてはワセリン、高級脂肪族アルコール、流動パラフィンなどの成分に、親水基をあまり持たない非イオン性界面活性剤の存在下に水を加えて乳化・分散せしめたものがあげられる。さらに懸濁性基剤としては、水にデンブ、グリセリン、高粘度カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カ

ルボキシビニルポリマーなどの懸濁化剤を加えてゲル状にしたものがあげられる。

【0028】本発明の製剤がローション剤である場合には、懸濁型ローション、乳剤型ローション、溶液型ローションのいずれのタイプのローションであってもよく、懸濁型ローションの基剤としては、ゴム類、セルロース類、粘土類などの懸濁剤と水の混合物があげられ、ゴム類としては例えばアルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、ペクチン、トラガントゴムなどがあげられ、セルロース類としては例えばメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルデンブなどがあげられる。また粘土類としては例えばベントナイト、ビーガムHVなどがあげられる。更に乳剤型ローションとしては水と脂肪酸、高級アルコールなどの油性物質を乳化させた基剤があげられ、溶液型ローションの基剤としては水やアルコールなどがあげられる。

【0029】また、リニメント剤の基剤としては、例えば、オリーブ油、ゴマ油、ヘントウ油、綿実油、テレピン油などの植物油類、エタノール、プロパノール、イソプロパノール又はこれらと水の混合物などのアルコール類があげられる。

【0030】パップ剤の基剤としては、ポリアクリル酸またはその塩、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなどの水溶性高分子もしくはその架橋体があげられ、水溶性高分子架橋体としては、水溶性高分子をミョウバンなどの多価金属塩によって架橋せしめたもの、あるいは水溶性高分子に放射線照射のような物理的処理を施し架橋せしめたもの等があげられる。

【0031】更に、パッチ剤、硬膏剤の場合には、支持体、弾性体、充填剤、粘着付与剤、剥離処理剤など、製剤を構成する各成分は、硬膏剤に常用されるものを好適に使用することが出来る。支持体としては例えば不織布などがあげられ、弾性体としては天然ゴム、SBR、ブチルゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルアルキルエーテル、ポリ(メタ)アクリレート、ポリウレタン、ポリアミド、エチレン-酢酸ビニル共重合体、アクリル酸、アクリル酸エステル-アクリル酸共重合体、ジメチルポリシロキサン、ポリイソブレンゴム、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体ゴム、スチレン-ブタジエンゴム、ポリイソブチレン、ブチルゴム等などがあげられる。これらの成分は1種以上を混合してもよく、更には必要に応じて粘着付与剤、軟化剤、老化防止剤等を配合することもできる。粘着付与剤としては、弾性体との相溶性がよいものがよく、例えばポリテルペン樹脂、ロジンまたはそのエステル、フェノール樹脂などがあげられる。

【0032】本発明の経皮吸収製剤にはさらにバラオキシ安息香酸、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジルアルコール等の保存剤の他、着香料等も添加することが出来、各基剤

中には、目的に応じて、各種の乳化剤、分散剤、湿潤剤、安定剤、防腐剤および懸濁剤などを含有させることができる。

【0033】本発明の製剤は、経皮吸収製剤の常法により製造することができ、例えば軟膏剤は、基剤原料を練合、乳化または懸濁せしめて基剤を製した後、カフェイン又はその薬理的に許容しうる塩、アルコール類、水、吸収促進剤および各種添加剤を加えて混合することにより製造することが出来、混合に際しては、スクリュミキサー、ホモミキサー、ニーダー、ロールミルなど通常この分野で使用する混合機を採用することができる。

【0034】ローション剤は、例えば精製水に種々の基剤成分を添加して混合・かく拌した後、カフェイン又はその薬理的に許容しうる塩、アルコール類、水、吸収促進剤および各種添加剤を加えて混合し、所望に応じてろ過を行うことにより、製造することができる。

【0035】リニメント剤は、基剤にカフェイン又はその薬理的に許容しうる塩、アルコール類、水、吸収促進剤を溶解し、更に所望の成分を加えて混合することにより実施することが出来る。

【0036】パップ剤は、基剤にカフェイン又はその薬理的に許容しうる塩、アルコール類、水、吸収促進剤および所望の添加物を混合し、加熱後冷却することにより製造することができる。

【0037】また、パッチ剤、硬膏剤は、溶液法や熱圧法などの常法により製造することができ、例えば熱圧式によるときは、カフェイン又はその薬理的に許容しうる

塩、アルコール類、水、吸収促進剤および各成分をロール機等で均一に練り合わせ、熱および圧を加えたカレンダーを使用して離型紙上に均一の厚みとなるよう塗布して薬物含有層を形成し、これを支持体表面へ積層、密着させればよい。

【0038】本発明の製剤を製造するにあたって、カフェイン又はその薬理的に許容しうる塩、アルコール類、水、吸収促進剤を基剤と混合する際、基剤中に所望のアルコール類、水が既に含まれている場合には、特に新たに添加する必要はなく、または必要な量だけ添加してやればよい。

【0039】以下、本発明を実験例および実施例により更に詳細に説明する。

【0040】

【実施例】

実験例1

表1に示した組成から成る溶液に、カフェイン500mgを加え、25℃で24時間振とうした。これを0.24μmのフィルターでろ過した後、ろ液を精製水で適宜希釈し、吸光度計(UV-365:島津製作所製)にて溶解度を測定した。

【0041】その結果、水もしくはアルコール類を単独で用いるよりも、水とアルコール類との混合溶液にすることにより、カフェインの溶解度は著しく改善された。

【0042】

【表1】

表1 カフェインの溶解度

アルコール類	濃度(w/w)*	溶解度 (mg/ml)
(水)		24.1
メタノール	100%	9.2
	50%	52.3
エタノール	100%	4.1
	50%	96.8
プロパノール	100%	3.6
	50%	110.2
1, 3-ブチレングリコール	100%	5.4
	80%	28.7
	70%	40.7
	60%	48.9
	50%	54.4
	40%	48.0
	30%	46.5
	20%	38.9
プロピレングリコール	100%	9.9
	50%	46.7

*アルコール類-水混合液中のアルコール類濃度

【0043】実験例2

実施例1で作成したパップ剤を用い、in vitro 拡散セルによる薬物透過性試験を行った。開口径が2cmフランチ型拡散セル(3.14cm²)を準備し、セルのレセプター部(容積は13ml)には生理食塩水を入れ、その外壁部には37℃の温水を循環させてレセプ

ター部の温度を一定に保った。Wistar系雄性ラットの腹部除毛摘出皮膚に、パップ剤の試験片を貼付した後、該皮膚をセルに装着する。経時的にレセプター液をサンプリングし高速液体クロマトグラフィーにより薬物濃度を測定し、薬物透過量を算出した。比較対照として、吸収促進剤(1-メントール、ジュニパーベリー

油)無添加のバップ剤(比較製剤1)も用意し、同様の実験を行った。

【0044】その結果、図1から明らかなように、吸収促進剤の添加により、皮膚透過性が著しく改善された。

【0045】実験例3

実施例1で作成したバップ剤を用い、*in vivo*吸収試験を行った。予め腹部を除毛しておいたWistar系雄性ラットに、ペントバルビタールナトリウムを腹腔内投与(55mg/kg)することにより麻酔をかけ、バップ剤を腹部へ適用した。その際バップ剤の上をほぼ同じ大きさのラップフィルムで覆い、さらに医療用のテープ(シルキーテックス)を胴体に巻き付けて固定した。経時的に採血し(300μl/回)、カフェインの血漿中濃度を測定した。適用したバップ剤は、実験開始4時間で取り外した。また、比較対照として、前記(実験例2)比較製剤1についても同様の実験を行った。

【0046】その結果、図2から明らかなように、吸収促進剤の添加により、皮膚透過性が改善され、高い血漿中濃度が得られた。

【0047】実施例1

まず、(a)ポリアクリル酸ナトリウム(アロンビスSS:日本純薬製)2g、アルギン酸ナトリウム0.5g、無水ケイ酸(アエロジル:日本アエロジル製)1g、アルミニウムグリシネート0.05g、グリセリン3g、1,3-ブチレングリコール10g、を加えて均一に混合した。次に(b)1-メントール1g、ジュニパーベリー油1.5g、TL-10(化学名:ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウリレート、日光ケミカルズ製)0.25g、エタノール1ml、ポリアクリル酸(ジュリマーAC10SH:日本純薬製)6g、水5gを混合し、さらに(c)カフェイン1g、10%(w/w)カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液10g、を水8.7gに加熱溶解した。(a)、(b)、(c)を混合し、りけい紙(剥離紙)上に均一に展延し(カフェイン1mg/cm²)、不織布を貼り合わせるにより、カフェイン含有バップ剤を得た。

【0048】実施例2

ポリビニルアルコール(クラレポバールPVA-405:クラレ製)12gを精製水31.8gに加熱溶解し、カルボキシビニルポリマー(ハイビスワコーHW104:和光純薬製)0.8gをエタノール25gに室温で溶解した後これらを混合する。次に、この混合溶液を攪拌しながらカフェイン10g、1-メントール5g、エタノール5g、エタノール5gに溶解したジソプロパノールアミン0.4g、1,3-ブチレングリコール5gを順次添加し、40℃で20分間混合してゲル軟膏を得た。

【0049】実施例3

ポリビニルアルコール(ゴーセノールNM-11Q:日本合成化学製)5g、塩化カルシウム5g、1,3-ブチレングリコール10gを精製水32.5gに加熱溶解させた後、1-メントール2.5gをエタノール5gに溶解させて添加した。得られた溶液10gに対してカフェイン115mgを配合してシャーレに均一の厚みになるように入れ、-20℃で24時間冷凍した後、常温で解凍した。これを直径2.5cmに打ち抜きパッチ剤を得た。

【0050】実施例4

カフェイン1g及び1-メントール0.5gをエタノール1gに室温で溶解した後、精製水5.5gを添加した。この溶液にヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L:日本曹達製)2gを加えて均一に混練し、ゲル軟膏を得た。

【0051】

【発明の効果】本発明のカフェイン含有経皮吸収製剤は、高含量かつ優れた皮膚透過性を有するものである。

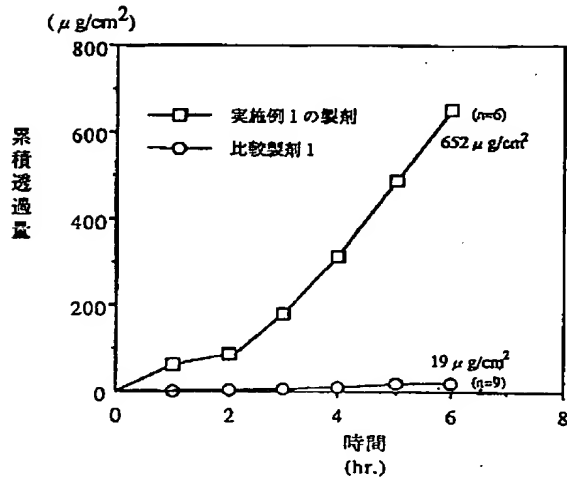
【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例1で得られた製剤の*in vitro*皮膚透過性試験におけるカフェインの累積透過量を示す。

【図2】 実施例1で得られた製剤の*in vivo*吸収試験におけるカフェイン血漿中濃度の推移を示す。

【図1】

図1 カフェインの皮膚透過性試験 (in vitro)



【図2】

図2 カフェイン含有パップ剤を貼付した際の
カフェイン血漿中濃度の推移